

## Artigo de Revisão

**Qual a importância das tenascinas na fisiopatologia de diversas doenças?***What is the importance of tenascins in the pathophysiology of various diseases?***Larissa Cristina França Santos<sup>1</sup>, Marjory Pacheco dos Santos<sup>2</sup>, Cristian Rodrigues do Nascimento<sup>3</sup>, Raphael Lopes Cavalcante<sup>4</sup>, Rodrigo Mendes<sup>5</sup>, Pedro Pereira Tenorio<sup>6</sup>**

Santos LCF, Santos MP, Nascimento CR, Cavalcante RL, Mendes R, Tenorio PP. Qual a importância das tenascinas na fisiopatologia de diversas doenças? / *What is the importance of tenascins in the pathophysiology of various diseases?* Rev Med (São Paulo). 2024 mar.-abr.;103(2):e-209844.

**RESUMO:** As tenascinas são um grupo de proteínas que compõem a matriz extracelular de diferentes tecidos. Estão envolvidas com a sinalização e função estrutural de diferentes órgãos, o que justifica o desenvolvimento de estudos devido sua relação com doenças em diferentes sistemas. Nosso objetivo foi lançar luz, através de uma revisão, mostrando as vias de envolvimento que as tenascinas têm em diferentes distúrbios orgânicos. Cada tipo de tenascina está relacionada com uma desordem específica. A tenascina X está envolvida no desencadeamento de doenças do colágeno, enquanto a tenascina C e W destacam-se em situações de trauma, inflamação e tumores. A tenascina R está envolvida exclusivamente no sistema nervoso central e na migração neuronal e no processo de diferenciação. Compreender o real papel dessas proteínas é um recurso valioso para a compreensão da fisiopatologia de diversas doenças, além de possibilitar a pesquisa de novos métodos diagnósticos e a prospecção de alvos terapêuticos para o desenvolvimento de fármacos.

**ABSTRACT:** Tenascins are a group of proteins that make up the extracellular matrix of different tissues. They are involved with signaling and structural functions in different organs, which justifies the development of studies on their relationship with diseases in different systems. Our objective was to shed light, through an in-depth review, of the way in which tenascins are involved in triggering various organic disorders. Each type of Tenascin is related to specific disorders. Tenascin X is involved in triggering collagen diseases, while types C and W stand out in situations of trauma, inflammation and tumors. Tenascin R is involved exclusively in the central nervous system and in neuronal migration and differentiation processes. Understanding the real role of these proteins is a valuable resource for understanding the pathophysiology of various diseases, in addition to providing research into new diagnostic methods and prospecting therapeutic targets for drug development.

**KEY WORDS:** Tenascins; Pathophysiology; Diseases.

**PALAVRAS-CHAVE:** Tenascinas; Fisiopatologia; Doenças.

1. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Colegiado de Medicina, Paulo Afonso Campus, Paulo Afonso-BA, Brasil. ORCID: [orcid.org/0000-0002-2191-9468](https://orcid.org/0000-0002-2191-9468). E-mail: [larissa.francasantos@discente.univasf.edu.br](mailto:larissa.francasantos@discente.univasf.edu.br)

2. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Colegiado de Medicina, Paulo Afonso Campus, Paulo Afonso-BA, Brasil. ORCID: [orcid.org/0000-0002-9951-3847](https://orcid.org/0000-0002-9951-3847). E-mail: [marjory.pacheco@discente.univasf.edu.br](mailto:marjory.pacheco@discente.univasf.edu.br)

3. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Colegiado de Medicina, Paulo Afonso Campus, Paulo Afonso-BA, Brasil. ORCID: [orcid.org/0000-0002-9830-0161](https://orcid.org/0000-0002-9830-0161). E-mail: [cristian.rodriguesnascimento@discente.univasf.edu.br](mailto:cristian.rodriguesnascimento@discente.univasf.edu.br)

4. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Colegiado de Medicina, Paulo Afonso Campus, Paulo Afonso-BA, Brasil. ORCID: [orcid.org/0000-0001-8546-8603](https://orcid.org/0000-0001-8546-8603). E-mail: [raphael.lopes@discente.univasf.edu.br](mailto:raphael.lopes@discente.univasf.edu.br)

5. Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Residente em Cirurgia Cardiovascular, São Paulo-SP, Brasil. ORCID: [orcid.org/0000-0001-5712-2111](https://orcid.org/0000-0001-5712-2111). E-mail: [rodrigo\\_mendes\\_1996@hotmail.com](mailto:rodrigo_mendes_1996@hotmail.com)

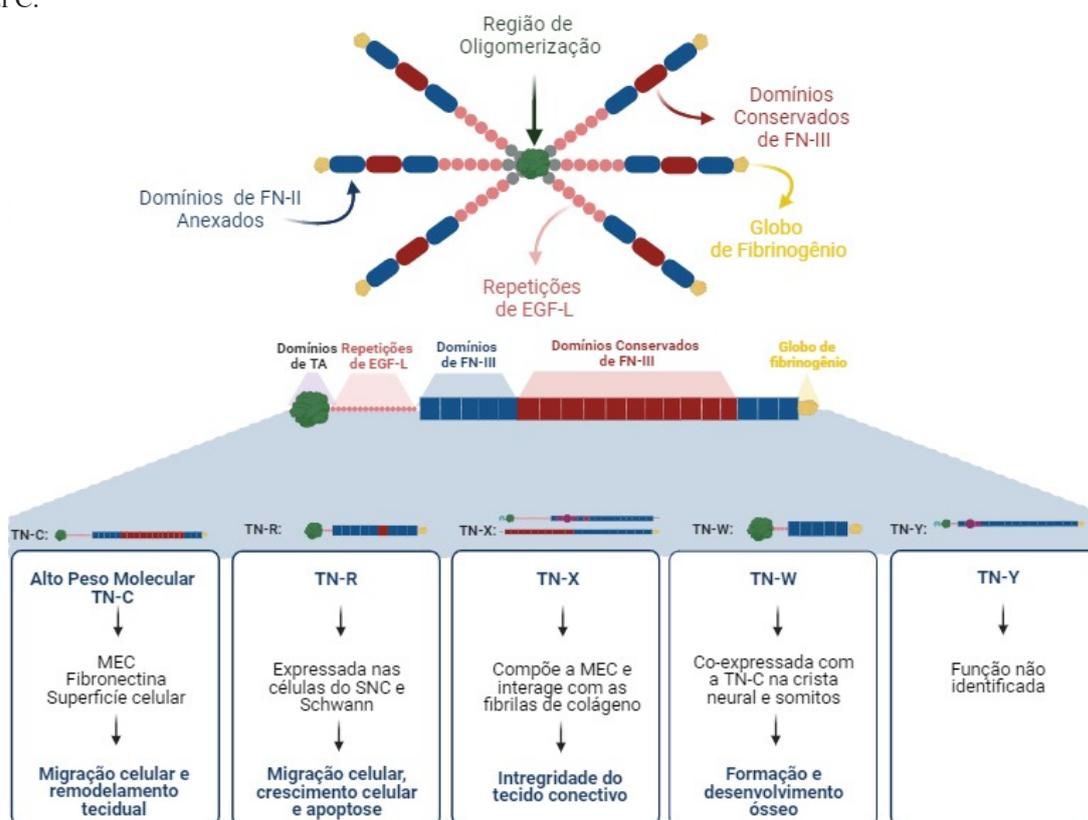
6. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Professor Adjunto, Colegiado de Medicina, Paulo Afonso Campus, Paulo Afonso-BA, Brasil. ORCID: [http://orcid.org/0000-0003-1032-6015](https://orcid.org/0000-0003-1032-6015). E-mail: [pedro.tenorio@univasf.edu.br](mailto:pedro.tenorio@univasf.edu.br)

**Endereço para correspondência:** Prof. Pedro Pereira Tenório, Doutor. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). Rua da Liberdade, 1900. Bairro Sal Torrado, CEP 48605-780 - Paulo Afonso-BA, Brasil.

## INTRODUÇÃO

As tenascinas são uma família de glicoproteínas da membrana extracelular (MEC) que atuam na migração, diferenciação, movimentação celular, além de contribuir na adesão molecular. Eles também podem se ligar e, portanto, influenciar a função dos peptídeos do fator de crescimento e outras moléculas produzidas pelas células da MEC1. As tenascinas são constituídas por seis subunidades idênticas expressas em tecidos mesenquimais<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. Cada cadeia polipeptídica de uma molécula de Tenascina possui domínios diferentes. Domínios repetidos semelhantes ao fator de crescimento epidérmico (EGF), aqueles semelhantes à fibronectina tipo III e sequências homólogas ao fibrinogênio em seu terminal C.

A família das tenascinas é composta por cinco membros: Tenascina-C (TN-C), Tenascina-R (TN-R), Tenascina-X (TN-X), Tenascina-Y (TN-Y) e Tenascina-W (TN -W) (Figura 1). Sabe-se, até então, que estão relacionadas à fisiopatologia de doenças arteriais como aneurismas de aorta, doença venosa periférica, cardiomiopatias e remodelamento cardíaco, alterações oculares, polipose nasal, doenças respiratórias, distúrbios neuropsiquiátricos, doenças gastrointestinais e alterações uterinas. Além disso, estão envolvidos na cicatrização de feridas, regeneração e remodelação osteoarticular. Portanto, este artigo teve como objetivo fazer um levantamento bibliográfico de diversas doenças que possuem em sua fisiopatologia relação com algum componente da família das tenascinas.



**Figura 1** - Tipos de tenascinas identificados até o momento, relacionando-os com suas respectivas funções. Além disso, foram destacados os principais locais onde são encontrados. TN-C (tenascina-C); TN-R (tenascina-R); TN-X (tenascina-X); TN-W (tenascina-W); TN-Y (tenascina-Y); MEC: matriz extracelular; EGF-L: fator de crescimento epidérmico.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura no ano de 2022 nas bases de dados das plataformas: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), SciELO, Lilacs/Bvsalud /bireme/bvs e Google Acadêmico. Foram utilizados os seguintes descritores: “Tenascinas” e “fisiopatologia”, nos idiomas português, francês e inglês. Foram utilizados como critérios de inclusão todos os artigos publicados em português, francês e inglês que tratassem dos processos fisiopatológicos nos quais as tenascinas estavam envolvidas.

## RESULTADOS

Dos 45 artigos encontrados, 35 foram incluídos na busca por atenderem aos critérios estabelecidos. Foram excluídos artigos que não mencionavam Tenascinas e sua relação com distúrbios orgânicos.

## DISCUSSÃO

### Família das Tenascinas

O TN-C está estruturado em quatro domínios distintos

que são capazes de interagir com os constituintes da MEC<sup>3</sup>. Possui duas isoformas mais comuns que são diferenciadas por tamanho e sugerem funções diferentes. A isoforma de maior peso molecular, denominada TN-C grande, está relacionada à migração celular e aos processos de remodelação tecidual<sup>3</sup>. Quanto à isoforma de menor peso molecular, até o momento não existem estudos que esclareçam sua função.

O TN-R é uma glicoproteína composta por quatro domínios e está envolvida na modulação de funções como migração, crescimento e apoptose no sistema nervoso central (SNC)<sup>7</sup>. Possui o menor peso molecular entre os membros da família Tenascin e é expresso quase exclusivamente nas células do SNC e de Schwann durante o desenvolvimento dos nervos periféricos<sup>7</sup>.

O TN-X está frequentemente associado aos tecidos conjuntivos e compõe a MEC através de interações com o colágeno fibrilar<sup>8</sup>. Em aparente contraste com outras tenascinas, tem grande influência no papel da integridade do tecido conjuntivo<sup>8</sup>. Esta glicoproteína liga-se às fibrilas de colágeno e regula sua deposição tecidual. Semelhante ao TN-C, também é induzido por estímulos inflamatórios e durante o processo de cicatrização<sup>8</sup>.

O TN-W é co-expresso juntamente com o TN-C nas células da crista neural e nos somitos<sup>9</sup>. Ambos, durante o desenvolvimento humano, apresentam padrões de expressão parcialmente sobrepostos no esqueleto embrionário e adulto. O TN-C é mais expresso no período adulto e o TN-W no embrião<sup>9</sup>. A maioria das pesquisas baseadas na regulação da expressão fisiológica do TN-W indica seu papel significativo na osteogênese, tendo a função de acelerar a formação e o desenvolvimento dos ossos, sendo expresso predominantemente no periosteio de indivíduos adultos<sup>10</sup>.

## A influência das tenascinas na fisiopatologia de diferentes órgãos e sistemas

### Epitélio

Chawla e Ghosh<sup>11</sup> enfatizaram a importância da compreensão do processo de cicatrização epitelial e da influência do TN-C. A princípio, ocorre uma transição de fibroblastos para miofibroblastos, devido à sinalização através da proteína alfa-actina do músculo liso ( $\alpha$ -SMA) que é produzida pelas células lesionadas<sup>11</sup>. A posteriori ocorre contração seguida de secreção excessiva de colágeno tipo I e fibronectina. No penúltimo estágio, há expressão de proteínas fibróticas: proteína secretada por ácido rico em cisteína (SPARC) e TN-C. Por fim, há secreção insuficiente de metaloproteinases (MMPs), especialmente MMPs 1 e 13<sup>11</sup>. Os autores concluíram que o TN-C é um marcador fibrótico e que sua produção, pelos miofibroblastos, envolve a formação de cicatrizes.

### Olhos

Wallace et al.<sup>12</sup> investigaram a fisiopatologia do glaucoma, no que diz respeito à deposição de componentes da matriz extracelular (MEC) na lâmina cribrosa (LC) do nervo

óptico. Entre as proteínas analisadas estavam as Tenascinas C e X. Os autores reconheceram que essas proteínas desempenham um papel na indução do glaucoma ao longo do processo fibrótico e contribuem para maior deposição e renovação de componentes da MEC, tanto na CL quanto na malha trabecular, sendo, portanto, malévolas<sup>12</sup>.

Ainda em relação ao glaucoma, Wallace, Pokrovskaya e O'Brien<sup>13</sup> reiteraram as contribuições das Tenascinas-C e X para o processo fibrótico e o consequente aumento da pressão intraocular<sup>13</sup>. No entanto, eles não especificaram os mecanismos exatos. Em relação ao TN-C e demais componentes da MEC, os autores destacaram a importância da integridade da matriz para manter a organização adequada dos tecidos conjuntivos<sup>13</sup>. Se a estrutura desse tecido não suportar as forças de tensão, o que acontece quando há aumento de TN-C e TN-X, pode ocorrer glaucoma de ângulo aberto.

Vicente et al.<sup>14</sup> analisaram a deposição de TN-C nas córneas de pacientes com aniridia. Segundo os autores, o TN-C atuaria como um sinalizador dos macrófagos e células mesenquimais para o processo de cicatrização corneana, através da regulação do processo inflamatório, fibrose e revascularização, mas não apontaram se o TN-C atuaria de forma benéfica ou maléfica. Através da análise dos cortes histológicos, os autores identificaram que o TN-C estava presente em abundância no estroma anterior de pacientes com aniridia. Entretanto, em córneas normais, não foi identificado<sup>14</sup>.

### Sistema respiratório

Liu et al.<sup>15</sup> identificaram que uma MEC anormal – com valores alterados de Tenascina e fibronectina – poderia estar relacionada à proliferação do epitélio, acúmulo de eosinófilos e formação de edema. E isso, em última instância, ocasionaria a formação de pólipos nasais<sup>15</sup>.

Outra contribuição sobre a fisiopatologia dos pólipos nasais foi a de Payne et al.<sup>16</sup>. Eles exploraram a etiologia da rinossinusite com pólipos nasais. Através do uso da Reação em Cadeia da Polimerase - Transcriptase Reversa (RT-PCR), os autores apontaram aumento de aproximadamente dez vezes na quantidade de TN-C em pacientes com rinossinusite com pólipos nasais<sup>16</sup>.

No caso da asma, Holloway e Koppelman<sup>17</sup> descobriram novos genes envolvidos na produção de TN-C, contribuindo assim para a sua fisiopatologia. O Polimorfismo de Nucleotídeos Simples (SNP) 44513 A/T no exon 17 foi analisado a partir de uma coleta realizada em 446 pacientes com diagnóstico de asma e 658 sem, com forte associação entre o SNP e a doença. Os autores concluíram que o TN-C não é apenas uma glicoproteína biomarcadora para a doença, mas também parece promover o remodelamento das vias aéreas<sup>17</sup>.

Ainda na área de asma, Amin<sup>18</sup> identificou que a expressão de TN-C em pacientes com asma alérgica foi muito maior do que nos outros dois grupos (controle e pacientes com asma não alérgica)<sup>18</sup>. Além disso, em indivíduos com asma alérgica, foi encontrada associação entre a expressão de TN-C e laminina com linfócitos CD3, CD4, CD8 e CD25<sup>18</sup>. A hipótese formulada pelo autor é que os linfócitos, juntamente

com os eosinófilos, cooperam no processo de fibrose brônquica, interferindo no processo de crescimento dos fibroblastos e da MMP-9, o que contribui para a deposição de TN-C na membrana basal bronquiolar<sup>18</sup>.

### Sistema Cardiovascular

Minear et al.<sup>19</sup> tiveram como objetivo investigar se variações genéticas, no contexto de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) para produção de TN-C, estavam associadas à aterosclerose e à doença arterial coronariana (DAC), e apontaram que o SNP rs12347433 pode ser biologicamente relevante, uma vez que o TN-C geralmente está aumentado nessas doenças.

No Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), segundo Frangogiannis<sup>20</sup>, o TN-C está presente nas bordas das áreas de remodelação, entre a área infartada e a área viável do miocárdio<sup>20</sup>. Em contrapartida, na hipertrofia cardíaca por sobrecarga de pressão, o TN-C está aumentado de forma intensa, mas transitória. Entretanto, seu papel no desenvolvimento de hipertrofia ou fibrose ainda não foi investigado<sup>20</sup>. Em miocardites, cardiomiopatias e aloenxertos cardíacos, o TN-C parece induzir miocardite autoimune. Ao mesmo tempo, esta glicoproteína parece ser essencial para o processo de revascularização ao redor do aloenxerto cardíaco<sup>20</sup>.

Guo et al.<sup>21</sup> investigaram o papel do TN-C na dissecação aguda da aorta (DAA). A pesquisa foi direcionada a pacientes internados em decorrência de DAA. O estudo demonstrou que os pacientes que evoluíram para óbito apresentavam níveis significativamente mais elevados de TN-C do que aqueles que sobreviveram à DAA. Esse achado repercutiu na correlação de que o aumento da concentração sérica de TN-C é diretamente proporcional à gravidade do processo, podendo ser um biomarcador útil na DAA<sup>21</sup>.

Quanto ao TN-X, segundo Frangogiannis<sup>20</sup>, ainda não se sabe bem o seu papel nas doenças cardíacas. Alguns casos foram relatados de deficiência dessa glicoproteína em pacientes que apresentavam doenças valvares, principalmente prolapso da valva mitral. Entretanto, devido à sua baixa prevalência, ainda não é possível estabelecer uma relação entre o TN-X e a morfologia valvar<sup>20</sup>.

### Sistema Gastrointestinal

Islam et al.<sup>22</sup> analisaram como o TN-C modula a cascata inflamatória em miofibroblastos da camada subepitelial do intestino e em células epiteliais intestinais na colite. Eles usaram ratos selvagens e nocautes. Este último não possuía os genes para a produção de TN-C e foi observado aumento da inflamação intestinal e abrasão da mucosa. Os autores concluíram que o TN-C, no caso dos camundongos selvagens, contribuiu para a migração celular, remodelação e proteção intestinal<sup>22</sup>.

Estudo realizado por Chiovaro et al.<sup>6</sup> encontrou maior expressão de TN-W, assim como de TN-C, no estroma da maioria dos nódulos sólidos localizados no cólon. Os autores destacaram o possível papel do TN-W e do TN-C como biomarcadores de malignidade no câncer de cólon<sup>6</sup>.

O papel do TN-X foi investigado por Aktar et al.<sup>23</sup>.

Eles descobriram que os pacientes da amostra, deficientes na expressão de TN-X, apresentavam aumento dos sintomas sensoriais e motores ligados ao trato gastrointestinal (TGI), incluindo dor abdominal e constipação, quando comparados aos casos controle com níveis normais de TN-X<sup>23</sup>. Os pacientes da amostra apresentavam câncer e foi utilizada uma porção de região distante do tumor. Os autores apoiaram a hipótese de que a MEC não é apenas uma estrutura de suporte do TGI, mas parte integrante do seu funcionamento, especialmente no que diz respeito ao microambiente dos neurônios motores do cólon<sup>23</sup>.

### Sistema Genitourinário

Farrell et al.<sup>24</sup> investigaram a distribuição de tenascina, fibrinogênio e fibronectina no líquen esclero vulvar (LEV). Houve maior expressão de Tenascina na epiderme, correspondente à zona esclerótica e baixa quantidade presente nas regiões inflamadas<sup>24</sup>. Embora os autores tenham encontrado maior presença de Tenascina em cortes histológicos acometidos por LEV, ainda relataram não saber como isso ocorre aumento<sup>24</sup>. Eles mencionaram o provável papel da IL-4 na estimulação dos fibroblastos para a produção de Tenascina. Quanto à função da Tenascina, afirmaram que ela parece desempenhar um papel na união intercelular, ao mesmo tempo que pode ter função antiadesiva e produzir efeito de motilidade. Por fim, o artigo foi inconclusivo quanto ao seu papel na fisiopatologia do LEV.

Deffieux e Fernandez<sup>25</sup> na tentativa de compreender a fisiopatologia da adenomiose, enfatizam que ela é produzida por fibroblastos do estroma endometrial e que a tenascina atua como inibidor da bronectina e favorece a migração de células epiteliais e glândulas epiteliais para o tecido conjuntivo, assim participando de parte do processo de hiperplasia miometrial. Além disso, o Fator de Crescimento Epitelial (EGF) foi apontado pelos autores como possível estimulador da produção de Tenascina<sup>25</sup>.

Leimgruber et al.<sup>26</sup> estudaram a resposta normal das células musculares lisas (LMC) da próstata quando expostas a lipopolissacarídeos bacterianos (LPS). A pesquisa foi realizada em ratos e constatou-se que o LPS desencadeou um aumento na expressão de TN-C.

### Sistema osteoarticular

Alford e Hankenson<sup>27</sup> descobriram que camundongos knockout para TN-C apresentavam regeneração óssea descontrolada, na qual os osteoblastos ocluíam até mesmo a medula óssea. As implicações desses achados residem no reconhecimento do papel fundamental do TN-C na regulação da osteogênese e na maturação dos osteoclastos<sup>27</sup>.

Tojyo et al.<sup>28</sup> investigaram a presença de TN-C na membrana sinovial na disfunção da articulação temporomandibular (ATM). Descobriram que, em condições de hipóxia, há aumento da expressão de TN-C nas células fibroblásticas, o que não é observado nos discos articulares<sup>28</sup>. A hipóxia, juntamente com a liberação de IL-1  $\beta$ , estimulam um aumento na produção de TN-C. A pesquisa identificou que houve aumento do TN-C na fase inflamatória da membrana sinovial da disfunção da ATM.

Ribistch et al.<sup>29</sup> realizaram um estudo focando nos genes

que regulam a produção de colágeno tipos I, III, V, bem como aqueles que determinam a expressão do TN-C. Com base em experimento realizado em cavalos, os autores concluíram que o aumento da decorina e a redução do TN-C representam o estágio inicial das doenças tendíneas decorrentes do envelhecimento, o que é atribuído à diminuição da espessura das fibrilas de colágeno<sup>29</sup>.

## Sistema Neurológico

Bot et al.<sup>30</sup> concentraram seus esforços em avaliar se o TN-C poderia atuar como um biomarcador para o Transtorno de Depressão Maior (TDM). Por meio de análise de regressão, os autores identificaram que os níveis de TN-C no soro sanguíneo do grupo b de pacientes com TDM eram maiores do que em pessoas saudáveis.

Ainda no contexto do TDM, Krivosova et al.<sup>31</sup> verificaram o valor preditivo sérico do TN-C em pacientes com diagnóstico de TDM. Enfatizaram que embora vários estudos tenham revelado que o TN-C pode ser utilizado como biomarcador, não identificaram correlação<sup>31</sup>.

Chen et al.<sup>32</sup> realizaram um estudo em camundongos com o objetivo de investigar crises epiléticas e demonstraram que o aumento do TN-R diminui o período convulsivo, a gravidade da convulsão e aumenta o período de latência. Os autores concluem que a alteração da rede perineural está relacionada com a epilepsia e que prevenir esta destruição é importante para controlar a ocorrência e gravidade das crises. O TN-R teria um possível efeito antiepilético em conjunto com outros componentes do MEC<sup>32</sup>.

Outra colaboração, no que diz respeito aos AVC isquêmicos e hemorrágicos, foi dada por Kawakita et al.<sup>33</sup> eles reconheceram que o papel do TN-C ainda não é totalmente compreendido no contexto dessas doenças, os autores apontaram que o TN-C acentua o processo inflamatório pós-AVC. Eles destacaram que o TN-C juntamente com outros marcadores inflamatórios potencializa a resposta pós-AVC<sup>33-34</sup>.

No contexto do traumatismo cranioencefálico (TCE), Minta et al.<sup>34</sup> avaliaram se houve alterações nos níveis séricos e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de TN-C, TN-R, brevican e neurocan ao longo do tempo. Eles também compararam esses níveis com pessoas que não haviam sido traumatizadas. Concluíram que níveis aumentados de TN-C, TN-R representam mau prognóstico e têm maior valor preditivo do que possíveis alterações nos valores de brevican e neurocan<sup>34</sup>.

Minta et al.<sup>34</sup> também relataram que o TN-R é uma proteína do SNC mais específica que o TN-C, pois este último está presente em outros tecidos, como o músculo. Esta afirmação é consistente com o trabalho de Morawski et al.<sup>7</sup> que identificou a influência do TN-R nas sinapses do SNC, que contribuem para a estabilização das comunicações interneuronais<sup>34</sup>.

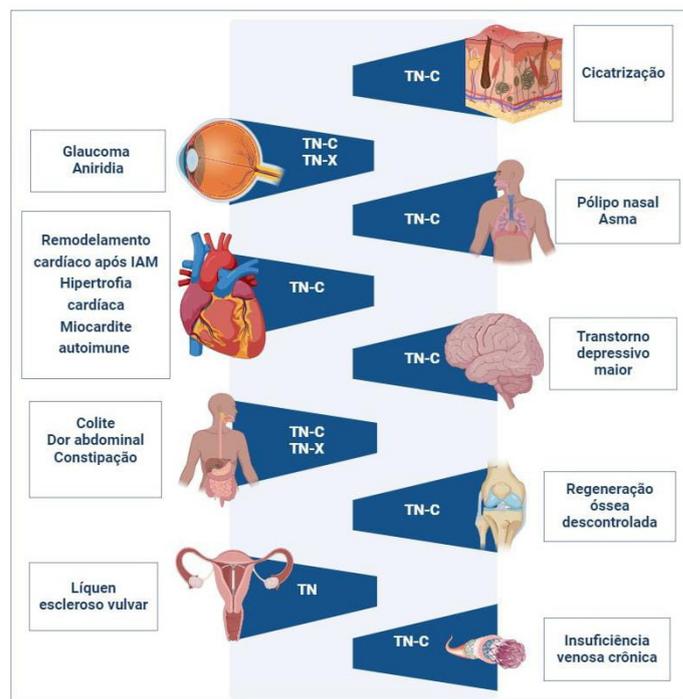
Ainda tratando do TCE, Griffiths et al.<sup>35</sup> realizaram um experimento em camundongos no qual identificaram diminuição da fibronectina no córtex em diferentes momentos: 15 minutos, 1 hora e 2 horas, após a lesão. Houve aumento do TN-C em 15 minutos e em 7 dias após lesão na região do hipocampo. Essa mesma glicoproteína apresentou diminuição significativa

no 7º e 14º dia após o trauma, no córtex cerebral<sup>35</sup>. A alteração na sua expressão, nos primeiros momentos após o trauma, foi interpretada pelos autores como responsável pelo desarranjo dos circuitos neuronais. Na fase crônica foi observada nova alteração na expressão do TNC, o que seria reflexo de uma alteração nos circuitos<sup>35</sup>.

## Vasos sanguíneos

Demirkiran et al.<sup>36</sup> realizaram uma pesquisa com o objetivo de determinar se haveria variações na expressão do TN-C, através de imunohistoquímica na MEC, de veias da junção safeno-femoral da coxa, de acordo com o estágio da doença venosa crônica. insuficiência do membro inferior. A partir da análise histológica identificaram que nos estágios iniciais da doença C2 e C3, com base na Classificação Clínica de Doenças Venosas (CEAP), a túnica íntima das veias apresentava expressão aumentada de TN-C<sup>36</sup>. Nos estágios clínicos mais avançados, de C4 a C6, esse aumento da expressão de TN-C não se restringiu apenas à túnica íntima, mas avançou para a média, possibilitando fibrose em ambas as camadas das varizes. A partir disso foi observado enrijecimento da camada média da parede do vaso e aumento na deposição de fibronectina<sup>36</sup>.

Com o objetivo de sistematizar o que se sabe até o momento sobre o papel das Tenascinas na fisiopatologia das diferentes condições clínicas, apresenta-se a seguir a Figura 2.



**Figura 2** – Tipos específicos de Tenascina e respectivos sistemas envolvidos. TN-C (tenascina-C); TN-R (tenascina-R); TN-X (tenascina-X); TN-W (tenascina-W); TN-Y (tenascina-Y). OBJETIVO: Ataque miocárdico isquêmico.

## CONCLUSÃO

A família Tenascin está envolvida em diversos eventos patológicos, alguns presentes apenas em determinados órgãos

e outros em mais de um, como o TN-X, que está relacionado às doenças do colágeno. Enquanto os tipos C e W se destacam em situações de traumas, inflamações e tumores. O TN-R está envolvido exclusivamente no SNC e em processos de migração e diferenciação neuronal. Porém, ainda não existem estudos que demonstrem o real envolvimento do TN-Z na fisiopatologia das

doenças.

Compreender o real papel destas proteínas é um recurso valioso para a compreensão da fisiopatologia de diversas doenças, o que pode fornecer informações sobre novas ferramentas de diagnóstico e a investigação de novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de medicamentos.

**Detalhes da Contribuição:** Concepção e desenho do estudo: Larissa Cristina França Santos Marjory Pacheco dos Santos e Pedro Pereira Tenório. Análise e interpretação dos dados: todos os autores. Coleta de dados: Larissa Cristina França Santos e Marjory Pacheco dos Santos. Preparação do manuscrito: todos os autores. Edição do manuscrito: todos os autores. Revisão crítica do manuscrito: Larissa Cristina França Santos, Marjory Pacheco dos Santos e Pedro Pereira Tenório. Aprovação final do artigo: Pedro Pereira Tenório.

**Análise estatística:** não aplicável.

**Informações sobre financiamento:** Não houve financiamento.

**Conflitos de interesse:** Todos os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERENCIAS

1. RP, Chiquet-Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Bioch Biophys Acta*. 2009;1793:888-92. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.12.012>.
2. Alberts B. et al. Analisando células, moléculas e sistemas. [s.l.: s.n.].
3. Nozato T, Sato A, Hikita H, Takahashi A, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, et al. Impact of serum tenascin-C on the aortic healing process during the chronic stage of type B acute aortic dissection. *Int J Cardiol*. 2015;191:97-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.009>.
4. Oliveira CC de, Teodoro WR, Velosa APP, Yoshinari NH. Autoimunidade e colágeno V. *Rev Bras Reumatol*. 2006;46:194-8. Doi: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042006000300006>.
5. Leprini A, Gherzi R, Siri A, Querzé G, Viti F, Zardi L. The Human Tenascin-R Gene. *J Biol Chem*. 1996;271:31251-4. Doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.49.31251>.
6. Chiovaro F, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Transcriptional regulation of tenascin genes. *Cell Adhes Migrat*. 2015;9:34-47. Doi: <https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1008333>.
7. Morawski M, Dityatev A, Hartlage-Rübsamen M, Blosa M, Holzer M, Flach K, et al. Tenascin-R promotes assembly of the extracellular matrix of perineuronal nets via clustering of aggrecan. *Philosop Transact Royal Soc. B: Biological Sciences* 2014;369:20140046. Doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0046>.
8. Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K. Multiple Roles of Tenascins in Homeostasis and Pathophysiology of Aorta. *Ann Vasc Dis*. 2018;11:169-80. Doi: <https://doi.org/10.3400/avd.ra.17-00118>.
9. Degen M, Brellier F, Schenk S, Driscoll R, Zaman K, Stupp R, et al. Tenascin-W, a new marker of cancer stroma, is elevated in sera of colon and breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2008;122:2454-61. Doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.23417>.
10. Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: Form versus function. *Cell Adhes Migrat*. 2014;9:48-82. Doi: <https://doi.org/10.4161/19336918.2014.987587>.
11. Chawla S, Ghosh S. Regulation of fibrotic changes by the synergistic effects of cytokines, dimensionality and matrix: Towards the development of an in vitro human dermal hypertrophic scar model. *Acta Biomat*. 2018;69:131-45. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.01.002>.
12. Wallace DM, Murphy-Ullrich JE, Downs JC, O'Brien CJ. The role of matricellular proteins in glaucoma. *Matrix Biology: J Int Soc Matrix Biol*. 2014;37:174-82. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.03.007>.
13. Wallace DM, Pokrovskaya O, O'Brien CJ. The Function of Matricellular Proteins in the Lamina Cribrosa and Trabecular Meshwork in Glaucoma. *J Ocular Pharmacol Therapeut*. 2015;31:386-95. Doi: <https://doi.org/10.1089/jop.2014.0163>.
14. Vicente A, Byström B, Lindström M, Stenevi U, Pedrosa Domellöf F. Aniridia-related keratopathy: Structural changes in naïve and transplanted corneal buttons. *PLOS ONE*. 2018;13:e0198822. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198822>.
15. Liu Z, Gao Q, Zhang S, You X, Cui Y. Expression of tenascin and fibronectin in nasal polyps. *J Huazhong University of Science and Technology Medical Sciences = Hua Zhong Ke Ji Da Xue Xue Bao Yi Xue Ying de Wen Ban = Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban* 2002;22:371-4. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF02896790>.
16. Payne SC, Han JK, Huyett P, Negri J, Kropf EZ, Borish L, et al. Microarray analysis of distinct gene transcription profiles in non-eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol*. 2008;22:568-81. Doi: <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3233>.
17. Holloway JW, Koppelman GH. Identifying novel genes contributing to asthma pathogenesis. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:69-74. Doi: <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e328013d51b>.
18. Amin K. The Role of the T lymphocytes and Remodeling in Asthma. *Inflammation* 2016;39:1475-82. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0380-9>.
19. Minear MA, Crosslin DR, Sutton BS, Connelly JJ, Nelson SC, Gadson-Watson S, et al. Polymorphic variants in tenascin-C (TNC) are associated with atherosclerosis and coronary artery disease. *Human Genet*. 2011;129:641-54. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-011-0959-z>.
20. Frangogiannis NG. Matricellular Proteins in Cardiac Adaptation

- and Disease. *Physiol. Rev.* 2012;92:635-88. Doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2011>.
21. Guo T, Zhou X, Zhu A, Peng W, Zhong Y, Chai X. The Role of Serum Tenascin-C in Predicting In-Hospital Death in Acute Aortic Dissection. *Int Heart J.* 2019;60:919-23. Doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.18-462>.
  22. Islam M, Kusakabe M, Horiguchi K, Iino S, Nakamura T, Iwanaga K, et al. PDGF and TGF- $\beta$  promote tenascin-C expression in sub-epithelial myofibroblasts and contribute to intestinal mucosal protection in mice. *Brit J Pharmacol.* 2014;171:375-88. Doi: <https://doi.org/10.1111/bph.12452>.
  23. Aktar R, Peiris M, Fikree A, Cibert-Goton V, Walmsley M, Tough IR, et al. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-X regulates peripheral sensory and motor neurones. *J Physiol.* 2018;596:4237-51. Doi: <https://doi.org/10.1113/JP276300>.
  24. Farrell AM, Dean D, Charnock FM, Wojnarowska F. Alterations in distribution of tenascin, fibronectin and fibrinogen in vulval lichen sclerosus. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2000;201:223-9. Doi: <https://doi.org/10.1159/000018492>.
  25. Deffieux X, Fernandez H. Physiopathologic, diagnostic and therapeutic evolution in the management of adenomyosis: review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reproduc.* 2004;33:703-12. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(04\)96631-8](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(04)96631-8).
  26. Leimgruber C, Quintar AA, Sosa LDV, García LN, Figueredo M, Maldonado CA. Dedifferentiation of prostate smooth muscle cells in response to bacterial LPS. *Prostate.* 2010;71:1097- 107. Doi: <https://doi.org/10.1002/pros.21322>.
  27. Alford AI, Hankenson KD. Matricellular proteins: Extracellular modulators of bone development, remodeling, and regeneration. *Bone.* 2006;38:749-57. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.11.017>.
  28. Tojyo I, Yamaguchi A, Nitta T, Yoshida H, Fujita S, Yoshida T. Effect of hypoxia and interleukin-1 $\beta$  on expression of tenascin-C in temporomandibular joint. *Oral Dis.* 2008b;14:45-50. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01344.x>.
  29. Ribitsch I, Gueltekin S, Keith MF, Minichmair K, Peham C, Jenner F, et al. Age-related changes of tendon fibril micro-morphology and gene expression. *J Anat.* 2020;236:688-700. Doi: <https://doi.org/10.1111/joa.13125>.
  30. Bot M, Chan MK, Jansen R, Lamers F, Vogelzangs N, Steiner J, et al. Serum proteomic profiling of major depressive disorder. *Translat Psych.* 2015;5:e599–9. Doi: <https://doi.org/10.1038/tp.2015.88>.
  31. Krivosova M, Grendar M, Hrtanek I, Ondrejka I, Tonhajzerova I, Sekaninova N, et al. Potential Major Depressive Disorder Biomarkers in Pediatric Population – a Pilot Study. *Physiol Res.* 2021;69:S523-32. Doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934590>.
  32. Chen W, Li Y-S, Gao J, Lin X-Y, Li X-H. AMPA Receptor Antagonist NBQX Decreased Seizures by Normalization of Perineuronal Nets. *PLOS ONE* 2016;11:e0166672. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166672>.
  33. Kawakita F, Kanamaru H, Asada R, Suzuki H. Potential roles of matricellular proteins in stroke. *Exp Neurol.* 2019;322:113057. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113057>.
  34. Minta K, Cullen NC, Nimer FA, Thelin EP, Piehl F, Clarin M, et al. Dynamics of extracellular matrix proteins in cerebrospinal fluid and serum and their relation to clinical outcome in human traumatic brain injury. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:1565-73. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0034>.
  35. Griffiths DR, Jenkins TM, Addington CP, Stabenfeldt SE, Lifshitz J. Extracellular matrix proteins are time-dependent and regional-specific markers in experimental diffuse brain injury. *Brain Behav.* 2020;10:e01767. Doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1767>.
  36. Demirkiran MA, Koksoy C, Okcu Heper A, Bengisun U. Does extracellular matrix of the varicose vein wall change according to clinical stage? *Turkish J Surg.* 2014;30:186-91. Doi: <https://doi.org/10.5152/ucd.2014.2664>.

Recebido: 30.03.2023

Aceito: 20.05.2024